

Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel

(Vorsteher: Prof. A. Werthemann)

Arbeit unter Leitung von Prof. F. Roulet

Beitrag zur Kenntnis der Osteomyeloreticulosen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Alfred Briellmann

von Basel



VERLAG VON S. KARGER AG. IN BASEL

[1955]

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Herrn Prof. F. Roulet

Tag der Promotion: 3. Juni 1952



Sonderdruck aus «Acta Haematologica», Vol. 13, Nr. 2 (1955)

Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel

(Vorsteher: Prof. A. Werthemann)

Arbeit unter Leitung von Prof. F. Roulet

Beitrag zur Kenntnis der Osteomyeloreticulosen

Von ALFRED BRIELLMANN

Unter Osteomyeloreticulose mit myeloischer Reaktion versteht man heute nach *Rohr* ein klinisch-hämatologisch und auch pathologisch-anatomisch ziemlich scharf umrissenes Krankheitsbild, das ausgezeichnet ist durch einen meist sehr großen Milztumor, verursacht durch eine eigenartige Metaplasie mit Riesenzellen, eine Knochenmarkshypo- oder -aplasie auf dem Boden einer Myelosklerose und durch ein leuko-erythroblastisches Blutbild mäßigen Grades. Die Myelosklerose kann mit einer allgemeinen Osteosklerose verbunden sein; auch besteht oft extramedullär in den verschiedensten Organen eine mehr oder weniger starke Fibrosierungstendenz. Die Osteosklerose wird allerdings selten klinisch erkannt.

Je nachdem das Blutbild, der Milztumor oder die Myelosklerose als Hauptsymptom in Erscheinung trat, hat man dem Krankheitsbild verschiedene Namen gegeben: aleukämische, megakaryocytaire Myelose (16), Megakaryocytenleukämie (13, 14, 15), osteosklerotische Myelopathie (*Munk*), myeloid, megacaryocytic hepatosplenomegaly (5), leucoerythroblastic anemia and myelosclerosis (25), marrow sclerosis associated with massive splenomegaly (24), chronic non leukemic myelosis (2, 18), chronic marrow failures: myelosclerosis and extramedullary hematopoiesis (26, Lit.), érythroblastose de l'adulte: splénomégalie myélémique mégacaryocytaire (3), myélose aleucémique mégacaryocytaire (9). In der Arbeit von *Dubois-Ferrière* und *Della Santa* (7) – splénomégalie érythroblastique et myélosclérose – finden sich auch einige Fälle dieses Krankheitsbildes berücksichtigt.

Der Name Osteomyeloreticulose stammt von *Rohr* und will die von Anbeginn des Leidens sehr enge Beziehung zum osteogenen und myelogenen Reticulum ausdrücken, während die Bezeichnung Osteomyelosklerose (10) nur den Endzustand im Knochenmark und Knochen angibt. Solange man über die Ursache und auch über die Pathogenese des Leidens nichts Näheres weiß, wird eine Einordnung im Rahmen der Blut- und Knochenkrankheiten schwierig sein. *Rohr* (22) teilt die Krankheit bei den Markneoplasien ein, während sie *Heilmeyer* (12) im Kapitel «Myelosen mit vorherrschenden Zellformen» als Megakaryocytenleukämie und im Kapitel über osteosklerotische An-

Tabelle 1
Blutbilder von Fall 1

	21. 1. 38	26. 1. 38	29. 1. 38	19. 9. 38	29. 4. 49	
Hämoglobin g %	10,24	7,04	6,08	12	11,2	
Erythrocyten, Mill.	2,96	2,16	2,28	3,16	3,2	
Färbeindex	1,1	0,95	0,9	1,2	1,09	
Leukocyten	30 000	19 400	18 700	19 200	64 000	
Segmentkernige (%)	92,5	—	86	} 63	22	
Stabkernige	5	—	—		8	
Metamyelocyten	—	—	weitere Angaben fehlen	—	19	
Myelocyten	—	—		—	19	
Promyelocyten	—	qualitatives Blut- bild innerhalb der Norm		—	8	
Myeloblasten	—			—	1	
Eosinophile	—			2,5	2	
Basophile	1			2,5	—	
Lymphocyten	(?)	7,5	16,5	20		
Monocyten	1,5	—	5	1		
Thrombocyten $\times 10^3$	—	92,8	—	—	—	
Normoblasten (pro 100 Leuko.)	26	37	12	5	4	

ämien und Myelosklerosen abhandelt. Unter den Begriff der Leukose fällt die Erkrankung nur dann, wenn im Knochenmark eine irreversible und fortschreitende Wucherung neoplasieartiger Form der weißen Blutzellen besteht. Die fast immer vorhandene Knochenmarkhypoplasie spricht sicher gegen die Annahme einer Leukose. Wir werden bei der Besprechung unserer Fälle nochmals auf diese Einteilung zurückkommen.

Das Leiden dauert meistens mehrere Jahre und beginnt schleichend mit uncharakteristischen Symptomen (Müdigkeit, Appetitverlust, Gewichtsabnahme). Sehr frühzeitig macht sich der Milztumor bemerkbar (Völlegefühl und Beschwerden im Oberbauch, Erbrechen). Nicht selten bestehen subfebrile Fieberschübe. Im peripheren Blute treten Erythroblasten und Leukoblasten auf; manchmal besteht auch nur eine sehr starke Linksverschiebung mit einigen wenigen Normoblasten. Die Anämie ist normo- oder hypochromer Art, die Zahl der Leukocyten ist normal oder mäßig erhöht. Kurz vor dem Tode können allerdings sehr hohe Werte, wie bei den Leukosen auftreten. Die Untersuchung des Knochenmarkes gibt meist nur spärliche Resultate, weil die oft sehr starke Myelosklerose nur wenig Mark zu aspirieren erlaubt. Während der Erkrankung können Perioden fast völligen Wohlbefindens und relativ guter Arbeitsfähigkeit auftreten, doch ist das tödliche Ende trotz Bluttransfusionen und Splenectomie nicht aufzuhalten.

Im Folgenden beschreiben wir 2 eigene Fälle. Der zuerst referierte Fall bietet ein etwas außergewöhnliches Bild, während der zweite wohl ein typisches Beispiel einer Osteomyeloreticulose darstellt.

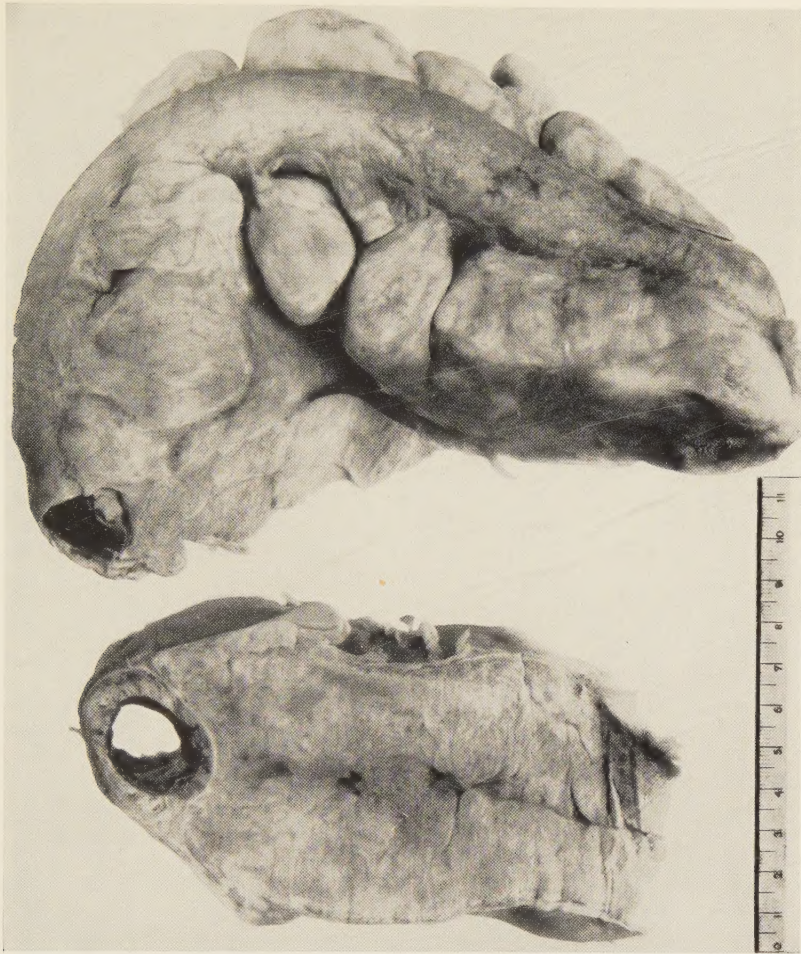


Abb. 1. *Fall 1*: Links: Übergang von Colon ascendens zu Colon transversum. Man beachte die groteske Veränderung der Appendices epiploicae. Rechts: Querschnitt durch den Dünndarm mit entsprechendem Mesenterium. Die Grenze zwischen Darmwand und fibrösen Massen ist scharf.

Fall 1: 45jährige Frau N. J. Beginn der Erkrankung 1937 mit Müdigkeit, Atemnot, Gewichtsabnahme, stechenden Schmerzen unter dem linken Rippenbogen. Resistenz im linken Oberbauch. Keine Drüschwellung. Operation am 21. 1. 38 im St. Clara-spital*: Splenectomie. Bluttransfusionen ohne Einfluß auf die Anämie. Blutbefunde s. Tab. 1. Im Sternalpunktat starke Rechtsverschiebung. Klinische Diagnose bei der Entlassung anfangs Februar 1938: Erythroblastose, Milztumor. *Path. anat. Befund der Milz*: Gewicht 1020 g, Schnittfläche graurötlich, derbes Gewebe. Mikroskopisch: die spindeiligen, runden Pulpazellen stark vermehrt, nur z. T. mit positiver Oxydasereaktion. Zahl-

* Herrn Prof. F. Merke danken wir für die Überlassung der Krankengeschichte.

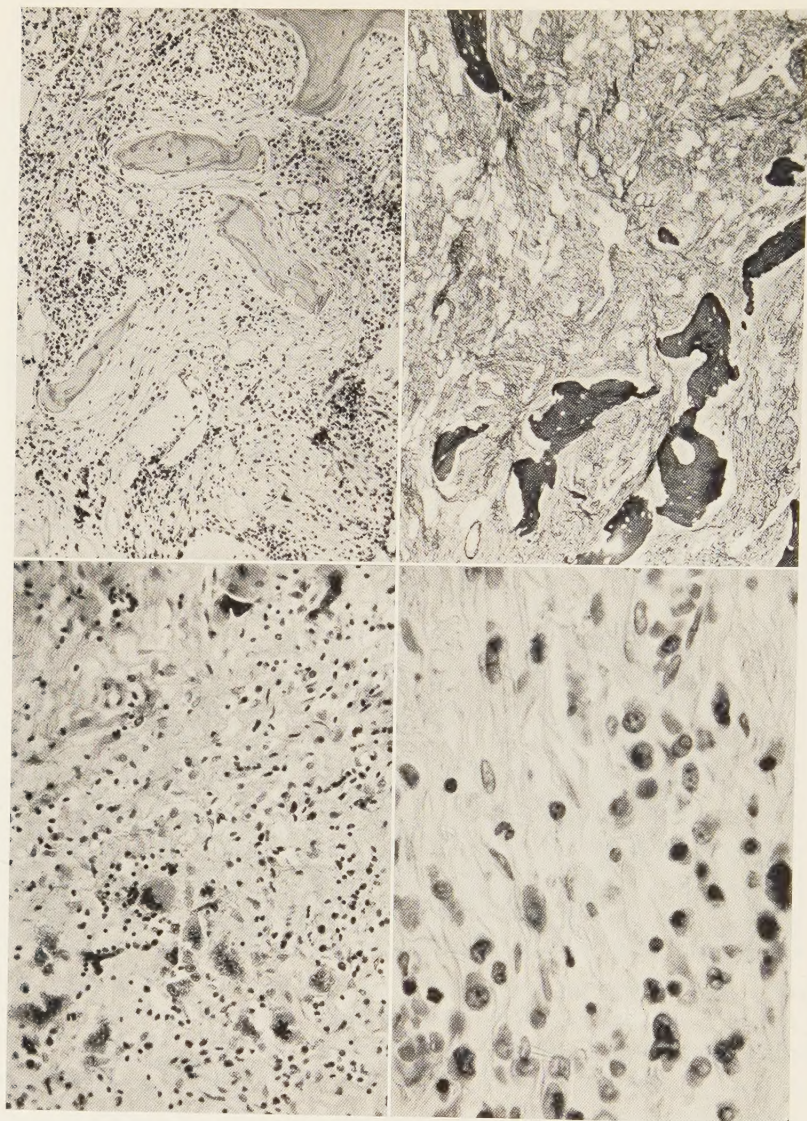


Abb. 2. Fall 1: Knochenmark, H. E.: Deutliche Fibrose und Markhypoplasie. 100 ×.

Abb. 3. Fall 1: Knochenmark, Gomori-Silberimprägnation: Starke Myefibrose. 75 ×.

Abb. 4. Fall 1: Mesenterium, H. E.: Eine Gruppe von Riesenzellen mit Vakuolen und Mitosen. 200 ×.

Abb. 5. Fall 1: Mesenterium, H. E.: Unreife Vorstufen der weißen und roten Blutkörperchen. 650 ×.

reiche Riesenzellen vom Typ der Megacaryocyten. Reticulum stark vermehrt. Zahlreiche unreife Granulocyten. Diagnose: myeloische Metaplasie der Milz mit Reticulum-, Sinusendothel- und Megacaryocytenwucherung, Stauung, Hämosiderose. *Ausstrich des Milzgewebes**: extramedulläre Hämatopoese mit Überwiegen der Erythropoese. Keine Zellen mit neoplasieartigem Charakter. Eosinophile fehlen.

Von 1938 bis 1945 immer starke Müdigkeit, Pat. konnte aber arbeiten. Zunahme des Bauchumfanges seit 1946, starke Gewichtsabnahme im Laufe von 2½ Jahren. 1949 Probelaparotomie: fraglicher retroperitonealer Tumor. Blutbefunde s. Tab. 1. Im Knochenmark starke Rechtsverschiebung der Myelo- und Erythropoese. Zunehmender Zerfall nach der Operation, Tod unter den Zeichen einer akuten Blutung in den Verdauungstrakt am 14. 5. 1949.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll: Reichlicher Ascites. Peritoneum durch rundliche, kleine, weiße Knötchen allgemein verdickt. Riesige großblappige Geschwulst im Mesenterium, welche die Dünn- und Dickdarmschlingen verdrängt. Leber handbreit unterhalb des Rippenbogens. Beide Nieren von Tumorgewebe fest umschlossen, auf Schnitt scharfe Trennung von Nierenparenchym und Geschwulst. Im kleinen Becken großknotige, dichtstehende Geschwulstmassen. Appendices epiploicae geschwulstartig umgewandelt (Abb. 1). Im Magen kaffeesatzartige Flüssigkeit. Am Pylorus großes, glattes Geschwür mit einem großen arteriellen Gefäß. Auf Querschnitten durch den Dünnarm deutliche Trennung von Darmrohr und faseriger Geschwulstmasse (Abb. 1). Knochenmark der Wirbelkörper, des Sternums, der Rippen vermauert, fibrös, von verdichteter Knochenstruktur verdrängt. Pleura beidseits durch kleine, weißliche Knötchen verdickt.

Mikroskopische Befunde: In den Geschwulstknoten des Mesenteriums (Abb. 4) und des kleinen Beckens (Abb. 5 und 6) gewaltige fibröse Bindegewebshyperplasie sowohl der kollagenen als auch der reticulären Fasern. Reichlich Fibroblasten und Fibrocyten, vor allem aber deutlich basophile Riesenzellen mit oft über 10 perlschnurartig gelagerten Kernen von ca. 30–70 μ Größe, Ähnlichkeit mit Megacaryocyten. Große Zahl von unreifen Vorstufen der weißen Blutkörperchen, besonders viele eosinophile Myelocyten und Metamyelocyten. In Nestern gruppierte Erythroblasten, häufig auch mit großkugeligen basophilen Granula vollgepfropfte Mastzellen, selten monocytähnliche Zellen mit eingebuchtetem Kern von schwachem Chromatingehalt. Reichlich jugendliche Gefäße ohne Beziehung zu den Riesenzellen, keine Verbindung zwischen den Fibroblasten, den Fibrocyten und dem Fasergerüst. Nierenparenchym und Darmwand von der Geschwulst auch mikroskopisch deutlich abgetrennt. Die Kapillaren der Leber von einer großen Menge kernhaltiger Blutzellen angefüllt. Reichlich Riesenzellen wie oben beschrieben. Zellinfiltrate auch in Begleitung der portalen Gefäße und Gallengänge. Riesenzellen ähnlich den Osteoklasten. Deutliche Bindegewebsvermehrung vor allem das Reticulum betreffend. Im Knochenmark starke Fibrose, im großen Netz vermehrte argentophile Fasern. Riesenzellen etwas weniger, gleichen Megacaryocyten. Die Leucopoese überwiegt die Erythropoese, die Zellen frei von Entartungserscheinungen (Abb. 2 und 3). Gleiche Befunde im Zwerchfell, im Epicard, in den Lungen um die Bronchen herum, in der Gegend der rechten Nebenniere

Epikrise: Die 45jährige Patientin erkrankt 1937 mit den Symptomen einer Anämie. Bei einer Probelaparotomie wird ein großer Milztumor entfernt, der durch eine myeloische Metaplasie mit Riesenzellen und durch eine deutliche Fibrose bedingt ist. Nach der Operation besteht während 7 Jahren bei ordentlichem Wohlbefinden als einziges Krankheitssymptom ein leuko-erythroblastisches

* Herrn Dr. H. Lüdin, Oberarzt der Med. Universitätsklinik Basel (Prof. H. Staub) sei für seine wertvollen Ratschläge an dieser Stelle herzlich gedankt.

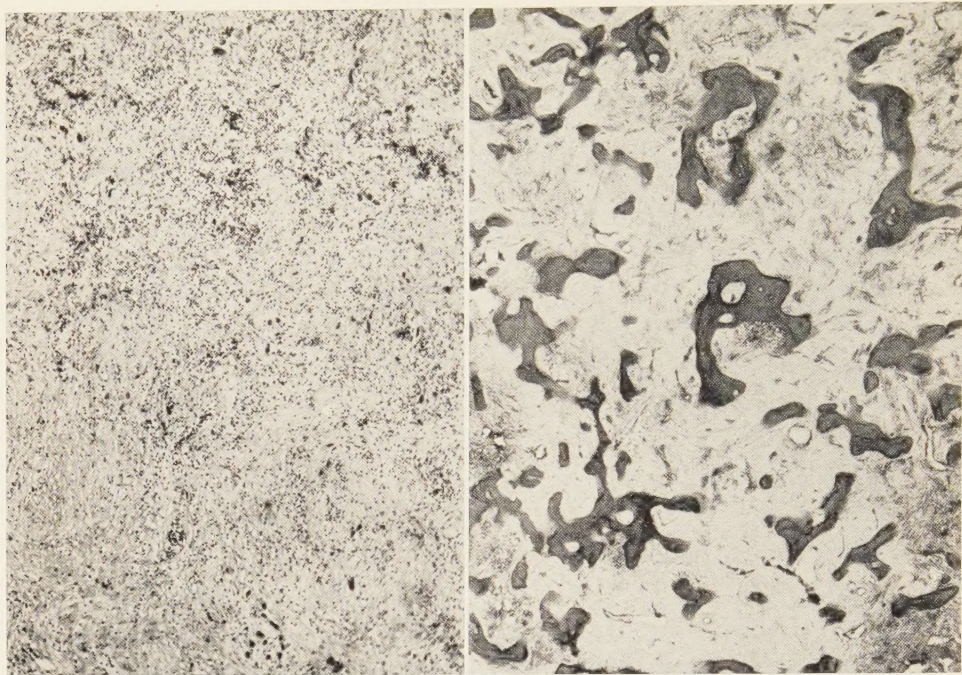


Abb. 6. Fall 1: Mesenterium, H. E., Übersicht: Massive Fibrose mit reichlicher Zellansammlung und Riesenzellen in Gruppen. 50 $\times$.

Abb. 7. Fall 2. Knochenmark, van Gieson: Starke Osteo- und Myelosklerose mit Ab- und Umbau der Knochensubstanz. 20 $\times$.

Blutbild. Wegen starken Gewichtverlustes und Zunahme des Bauchumfanges innerhalb von 3 Jahren erfolgt 1949 eine Probeoperation, welche einen inoperablen retroperitonealen Tumor zeigt. Die Patientin stirbt nach der Operation unter den Zeichen einer akuten Magen-Darmblutung. Bei der Sektion findet man neben einer allgemeinen Sklerosierung des Knochenmarkes eine gewaltige grobknotige fibröse Bindegewebshyperplasie im ganzen Mesenterium, welche durch eine Wucherung reticulärer und kollagener Fasern mit unreifen Blutzellen und Riesenzellen bedingt ist.

Diesem etwas atypischen und seltsamen Bild einer Osteomyeloreticulose möchten wir zum Vergleich noch einen klassischen Fall dieser Krankheit gegenüberstellen.

*Fall 2**: 59jährige Frau G. R. Beginn der Erkrankung 1933. Schmerzen in den Extremitäten, Zahnfleischblutungen. Auf Grund der hohen Erythrocyten- und Hämoglobinwerte.

* Herrn Prof. H. Staub, Med. Universitätsklinik, Basel, danken wir bestens für die Überlassung der Krankengeschichte.

Tabelle 2
Blutbilder von Fall 2

	19. 3. 48	6. 8. 48	17. 5. 49	7. 6. 49	18. 7. 49	3. 3. 50	29. 3. 50
Hb., g %	6,72	7,68	9,28	6,56	12,0	10,08	6,56
Erythrocyten, Mill.	2,6	2,56	3,67	2,04	4,12	3,33	1,92
Färbeindex	0,8	0,94	0,79	1,00	0,91	0,94	1,07
Leucocyten	7450	4500	6700	1500	4500	3000	9800
Segmentkernige (%)	60,0	48,3	63,0	51,0	55,3	45,3	59,3
Stabkernige	12,7	26,3	14,0	9,5	12,3	5,3	14,3
Metamyelocyten	2,7	—	—	3,0	0,7	1,3	2,7
Myelocyten	7,0	4,0	8,3	6,5	7,0	3,0	3,7
Myeloblasten	3,0	1,0	4,3	15,0	2,7	0,3	0,7
Eosinophile	0,7	1,3	—	1,0	0,7	—	—
Basophile	1,3	1,0	1,0	1,5	0,7	—	1,7
Lymphocyten	9,3	13,3	6,3	8,5	15,7	37,0	16,3
Monocyten	3,7	4,0	3,0	2,5	4,7	6,3	1,3
Plasmazellen	—	0,7	—	1,5	0,3	1,3	—
Reticulocyten ‰	12,0	32,0	—	—	19,0	—	—
Thrombocyten $\times 10^3$	124,8	348,0	—	51,0	186,0	83,5	28,5
Normoblasten (pro 100 Leuko.)	3,0	5,0	—	—	—	4,0	950*
Blutsenkung mm.	92/130	112/139	70/112	118/142			

Starke Aniso-, Poikilocytose und Polychromasie der Erythrocyten. Grobe Granulation der Neutrophilen.

* Absolute Zahl der Normoblasten.

globinwerte (7 Mill. Erythrocyten, 14000 Leucocyten) Diagnose einer Polycythämie. Röntgenbestrahlung sämtlicher langer Röhrenknochen, dadurch Normalisierung der Blutbefunde. Angeblich völliges Wohlbefinden bis 1946. Damals Abnahme des Hämoglobins, Auftreten eines Milztumors. Hospitalisation 1948. Blutbilder s. Tab. 2. Gerinnungs-, Blutungs- und Prothrombinzeit normal. Bei der Sternalpunktion keine Aspiration von Mark möglich. Besserung des Zustandes durch Bluttransfusionen. Trotzdem nochmals zweimal 1948 wegen starken Absinkens des Hämoglobins hospitalisiert. Öfters heftige Reaktion auf die Bluttransfusionen. Im Mai 1949 Milzinfarkt, Hospitalisation, riesiger Milztumor. Bei der Sternalpunktion wiederum kein Mark erhältlich. Im Milzpunktat Zeichen extramedullärer Blutbildung. Röntgenologisch starke Osteosklerose des Skelettes. Klinische Diagnose: Osteomyelosklerose mit Panmyelopathie und Splenomegalie. Ambulante Behandlung mit Bluttransfusionen. Anfangs 1950 heftige Schmerzen während 3 Wochen im linken Oberbauch, fast unstillbare Zahnfleischblutungen, stark erniedrigte Thrombocytenzahlen. Fieberschübe bis 39° C unabhängig von den Transfusionen. Acholischer Stuhl, Hospitalisation wegen Ikterus. Im Urin starke Bilirubinausscheidung, Leucinkristalle. Osmotische Resistenz der Erythrocyten vermindert. Blutige Stühle. Leber 4 Q.F. unterhalb des Rippenbogens. Tod unter dem Bilde eines schweren Leberschadens (Dysproteinämie) am 24. 4. 1950. Schlußdiagnose: Osteomyeloreticulose.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll: Allgemeine schwere Osteosklerose mit Verödung des Knochenmarks. Milz 2585 g, schwere Hyperplasie mit Induration, Blutbildungsherden und Hämosiderose. Leber ödematös, verfettet, mäßig starke diffuse Bindegewebsproliferation. Ascites (4600 ccm). Schwere Hämosiderose von Pankreas, Nieren, Schilddrüse, Tonsillen, Myocard und der äußeren Haut. Leichter Ikterus der äußeren Haut,

der parenchymatösen Organe und der Gefäßinnenhäute. Melanose der Schleimhäute des Verdauungstractus. Beidseits eitrige hämorrhagische Tonsillitis.

Mikroskopische Befunde: Milz: starke Hyperämie, mit grobgebauten verdickten Trabekeln. Reichlich Riesenzellen von gleichem Bau und gleicher Größe wie im 1. Fall beschrieben. Starke Ähnlichkeit mit Megacaryocyten. Zahlreiche in Nestern angeordnete Erythroblasten, etwas weniger Zellen der myelopoetischen Reihe, Vermehrung der Reticulumzellen. Starke Vermehrung sowohl der kollagenen als auch der reticulären Fasern. Keine Entartungserscheinungen der über die ganze Milz verteilten Blutbildung. In der Leber undeutliche Läppchenstruktur, herdförmige Infiltrate aus Myelocyten und Normoblasten in den Sinusoiden und in Begleitung der portalen Gefäße. Auffallend intralobulär fortschreitende Bindegewebsproliferation aus dichten Strängen vergrößerter argentophiler Fasern. Ausgedehnte grobschollige Hämosiderose. Knochenmark von Wirbelkörpern und Femurschaft (Abb. 7): starke Osteosklerose mit Verbreiterung der Spongiosa, Osteoblastensäumen und weitgehender Ausfüllung der Markräume durch eine diffuse, vorwiegend reticuläre Bindegewebsproliferation. Vorstufen sämtlicher drei im Knochenmark gebildeter Zellarten vorhanden, besonders bizarre Riesenzellen in der Nähe des Endostes.

Epikrise: Die Patientin G. R. erkrankte 1933, 59jährig, mit den Symptomen einer Polycythämie. Nach intensiver Röntgenbestrahlung der langen Röhrenknochen war die Patientin während 12 Jahren beschwerdefrei und erkrankte erst wieder 1946 mit den Zeichen einer Anämie, einem großen Milztumor und einem leukoerythroblastischen Blutbild bei stark beschleunigter Blutsenkung. Von 1948 bis 1950 wurde die Patientin mit Transfusionen behandelt, welche sie oft schlecht ertrug. Im April 1950 trat unter dem Bild eines schweren Leberschadens der Tod ein. Die Sektion bestätigte die klinische Diagnose einer allgemein schweren Osteosklerose mit Verdünnung des Knochenmarkes sowie extramedullärer Blutbildung auf Grund einer Bindegewebsproliferation in Milz und Leber mit allgemeiner schwerer Hämosiderose in fast sämtlichen Organen.

Diskussion

Klinisch und pathologisch-anatomisch entsprechen beide Fälle der eingangs gegebenen Definition der Osteomyeloreticulose. Sie sind durch einen großen, auf einer Metaplasie beruhenden Milztumor ausgezeichnet, wie man ihn bei extramedullärer kompensatorischer Blutbildung antrifft. Entartungserscheinungen, welche für eine Myelose sprechen würden, fehlen. Weiterhin liegt in beiden Fällen eine Knochenmarkshypoplasie vor, die durch eine ausgedehnte Myelosklerose bedingt ist. Die in den verschiedensten Organen nachgewiesenen Riesenzellen entsprechen ebenfalls dem Bilde einer Osteomyeloreticulose, wobei es allerdings noch unsicher ist, ob es sich um entartete Megacaryocyten, um pathologische Osteo-

klasten oder um eine Vorstufe der genannten Riesenzellen handelt. Die extramedulläre, in den verschiedensten Organen vorkommende Fibrose steht beim ersten Fall im Vordergrund, während sie beim zweiten Fall nur in der Milz, deutlicher noch in der Leber nachzuweisen ist. Gegen die Annahme eines malignen, retroperitonealen Tumors im Fall 1 spricht, daß schon makroskopisch die Zeichen des malignen Wachstums fehlen; nirgends infiltriert oder zerstört die Gewebsmasse das Parenchym der inneren Organe, welche sie umwachsen hat. Diese können scharf von den Fasermassen getrennt werden. Die Polymorphie der Elemente erinnert im mikroskopischen Bilde bei oberflächlicher Betrachtung wohl an ein Sarkom; diese Diagnose kann jedoch angesichts der langen Krankheitsdauer ausgeschlossen werden. Zudem sind fast alle Zellen wohl als unreife, aber nicht als maligne entartete Vorstufen der Blutzellen zu erkennen. Wenn somit ein maligner Tumor im pathologisch-anatomischen Sinne im ersten Falle ausgeschlossen werden kann, so muß man angesichts der ungeheuren Fibrose eher an die Möglichkeit einer chronischen produktiven Entzündung denken, etwa in dem Sinne einer über das Ziel hinausgeschossenen Begleitreticulose (*reticulose associée* von *Oberling* und *Guérin*, 20), welche man als Wucherung des reticulo-histiocytären Systems bei Infektionskrankheiten und allergischen Zuständen findet. Ein Vergleich mit der Lymphogranulomatose scheint hier gerechtfertigt zu sein; dies um so mehr, als neuere Arbeiten über die Hodgkin'sche Erkrankung dieser eine chronische allergische Entzündung bedingt durch eine langanhaltende Antigeneinwirkung zu Grunde legen möchten (*Begemann*, 1).

Zum Bild der Osteomyeloreticulose passen weiter die Blutbefunde, die in beiden Fällen als typisch anzusprechen sind; denn es bestehen leuko-erythroblastische Reaktionen und eine mäßige Anämie. Die Zellen im peripheren Blute lassen Entartungserscheinungen, wie man sie bei Myelosen findet, vermissen. Die unreifen weißen und roten Blutkörperchen sind im peripheren Blute nur mäßig vermehrt. Die relative Gutartigkeit des Verlaufes in beiden Fällen und die dadurch bedingte längere Dauer des Leidens (erster Fall 11 Jahre, zweiter Fall 17 Jahre), sowie das Alter der Patientinnen vervollständigen das Bild der Osteomyeloreticulose in beiden Fällen.

In differentialdiagnostischer Hinsicht sind die folgenden Tatsachen von Interesse. Der erste Fall begann mit den Zeichen einer Erythroblastose, so daß man, besonders bei der fast einjährigen

Dauer des Befundes ohne irgendwelche andere Erscheinungen, an eine chronische Erythroblastose beim Erwachsenen dachte, wie sie *Heilmeyer* und *Schöner* beschrieben haben. Der zweite Fall zeigte zu Beginn die Symptome der Polycythämie. Wahrscheinlich handelte es sich dabei nicht um eine reine Polyglobulie, sondern um den Typ *Vaquez-Osler*, der meist ein hypo- bis aplastisches Mark, einen großen Milztumor und oft eine myeloische Reaktion im Blute mit osteosklerotischen Erscheinungen zeigt. Damit sei auch schon die Beziehung der Polycythämie zu den Osteomyeloreticulosen angedeutet; denn nicht selten kann die Polycythämie in eine myelosklerotisch bedingte aplastische Anämie übergehen (*Rohr*, 23). Die Abgrenzung des ersten Falles gegen reaktive, symptomatische Erythroblastämien, wie man sie gelegentlich bei Carcinom- und Sarkommetastasen im Knochenmark findet, bot keine besonderen Schwierigkeiten. Auch eine Erythroleukämie ließ sich auf Grund des Sternalpunktates und des peripheren Blutbildes ausschließen. Die mäßige Osteosklerose im ersten und die sehr ausgeprägte im zweiten Falle erinnert – dies sei der Vollständigkeit halber erwähnt – an das Krankheitsbild der osteosklerotischen Anämie, welche in den Lehrbüchern immer noch als eigene Krankheit aufgeführt wird. Ihre Kennzeichen sind eine allgemeine Osteosklerose, ein Milztumor, und ein Blutbild mit leuko-erythroblastischer Reaktion. Es ist offensichtlich, daß hier zwischen der genannten Krankheit und der zur Diskussion stehenden Osteomyeloreticulose große Ähnlichkeiten bestehen. Unser zweiter Fall könnte eigentlich auch als osteosklerotische Anämie im alten Sinne gedeutet werden.

Nach diesen differentialdiagnostischen Erwägungen dürfte es verständlich sein, daß unsere beiden Fälle und somit auch die Osteomyeloreticulose im allgemeinen nicht mehr den Leukosen zugerechnet werden sollen, obwohl zu Beginn des Leidens eine Abgrenzung unmöglich sein kann. Wenn dies der Fall ist, können nur wiederholte Sternalpunktionen weiterhelfen und, wenn diese kein Mark mehr zu aspirieren gestatten, die Milzpunktion (*Moeschlin*, 19). Die Milz enthält nämlich bei reiner kompensatorischer Hämatopoese (z. B. bei Osteomyelosklerose) immer noch eine große Zahl Lymphocyten (50–60 % nach *Moeschlin*), während sich bei chronischen Myelosen nur noch relativ wenig Lymphocyten in der Milz finden lassen (5–30 % nach *Moeschlin*). Gewisse Beziehungen der Osteomyeloreticulosen zu den Myelosen lassen sich aber nicht abstreiten, da es bekannt ist, daß auch bei Myelosen hie und da einmal

eine Myelofibrose oder eine Osteosklerose auftreten können (*Churg* und *Wachstein*).

Pathogenese und Ätiologie: Aus dem oben Dargelegten wird ersichtlich, daß die Osteomyeloreticulosen einerseits, die osteosklerotischen Anämien, die Polycythämien sowie auch die aleukämischen Myelosen andererseits oft zum Verwechseln ähnliche Bilder zeigen, so daß es oft sehr schwer sein kann, die genannten Krankheiten von den Osteomyeloreticulosen abzugrenzen. Manche Autoren, besonders *Rohr* (22) und *Heilmeyer* (12), auch *Carpenter* und *Flory* (2) kamen zur Ansicht, daß es sich bei diesen Krankheiten nur um verschiedene Ausdrucksformen desselben Grundleidens handle. Wenn man unsere beiden Fälle unter einem solch einheitlichen Gesichtspunkt betrachtet, so kommt man zur Auffassung, daß es sich um koordinierte Vorgänge handelt, d. h. daß eine Erkrankung sowohl des osteogenen als auch des myelogenen Reticulums vorliegt. Beide Systeme erkranken meist zusammen. In unserem ersten Falle kommt eher die Fehldifferenzierung des myelogenen Reticulums zum Ausdruck, während im zweiten Falle mehr das Knochenreticulum befallen zu sein scheint. Im ersten Falle ist zudem merkwürdig, daß gerade an jenem Orte eine solch massive reticuläre und kollagene Bindegewebsproliferation zu finden ist, wo sich im Fötalleben die Milz bildet, nämlich im dorsalen Mesogastrium. Die Bevorzugung der serösen Häute als Orte derartiger Wucherungen wurde auch von anderen Autoren gefunden (*Taylor* und *Smith*, 24; *Rohr*, 23). In unseren beiden Fällen ist das ganze reticulo-endotheliale System betroffen, indem sich Wucherungen der Sinusendothelien in Milz und Leber mit reticulärer Bindegewebsproliferation nachweisen ließen, so daß man im zweiten Falle geradezu an eine Lebercirrhose hätte denken können. (*Wyatt* und *Sommers*, 26, beobachteten unter ihren 30 Fällen auch einige stark an Lebercirrhose erinnernde Bilder.)

Pathologisch-anatomisch ist es äußerst schwer, die Osteomyeloreticulosen nach den Gesichtspunkten der allgemeinen Pathologie genauer einzuteilen, besonders wenn man, wie in den beiden vorgelegten Fällen, zwei so verschiedenartige Ausdrucksformen des gleichen Leidens vor sich hat. *Rohr* (22) teilt das Krankheitsbild unter die Markneoplasien ein, wobei er sich allerdings noch nicht endgültig entscheiden will, so lange die anderen Möglichkeiten der Ätiologie, wie z. B. entzündliche und allergische Noxen nicht aus-

geschlossen oder noch nicht als bewiesen angenommen werden können.

Die bei diesem Krankheitsbild so häufig auftretenden *Riesenzellen* bedürfen noch einiger Erläuterungen. In der älteren und neueren Literatur sind diese Zellen als häufige Befunde vermerkt (*Dubinskaja*, 6; *Mathaeus*, 17; *Güttner*, 11). Alle genannten Autoren lehnen eine embolische Verschleppung aus dem Knochenmark ab und nehmen eine autochthone Bildung der Riesenzellen an. Wir stimmen diesen Auffassungen insofern zu, als eine embolische Verschleppung aus dem Knochenmark bei dem geradezu seltenen Auftreten dieser Zellen an jenem Orte nicht in Frage kommt. Doch ist es sehr wohl möglich, daß von den Organen des häufigen Auftretens (Milz, Leber) eine Verschleppung in andere Organe stattfindet. Wir haben solche Riesenzellen im ersten Falle in den Gefäßen der Lunge und des subepicardialen Gewebes gesehen. Ob es sich bei diesen Zellen nun um Megakaryocyten handelt, oder um pathologische Osteoklasten und Osteoblasten, wie es *Rohr* (22) postuliert, ist schwer zu sagen. Für Megakaryocyten spricht bei beiden Fällen und auch bei den in der Literatur beschriebenen die Morphologie. Im Falle von *Carpenter* und *Flory* (2) bestand auch eine deutliche Hyperthrombocythämie, wobei die Plättchen als atypisch beschrieben wurden. Auch bei unserem 1. Falle konnte noch nachträglich in einem Ausstrich eine deutliche Vermehrung der Plättchen festgestellt werden. Bei manchen Riesenzellen hatten wir infolge der gleichmäßigen Verteilung der Kerne den Eindruck, daß es sich eher um Osteoklasten handelte und nicht um Megakaryocyten. Wir können nun mit Wahrscheinlichkeit annehmen, daß sich unter den bei der Osteomyeloreticulose und den verwandten Krankheitsbildern gefundenen Riesenzellen sowohl pathologische Osteoklasten wie auch entartete Megakaryocyten befinden, denn das bei dieser Erkrankung ja allgemein betroffene reticulo-histiocytäre System ist zur Riesenzellbildung ganz besonders befähigt.

Zusammenfassend läßt sich über die Pathogenese folgendes sagen: Neben der Störung des myelogenen und osteogenen Reticulums besteht im reticulo-histiocytären System eine Stimulation zur Riesenzellbildung. Im Knochenmark kommt es zur Sklerose durch massive Reticulumfaserwucherung und damit zur sekundären Osteosklerose, während sich die Störung in den extramedullären Organen in der Riesenzellbildung und starken Fibrosetendenz gel-

tend macht. Die Sklerose des Knochenmarks führt zur extramedullären Hämatopoese.

Über die Ätiologie dieses Leidens ist so gut wie nichts bekannt. Aus der Vielzahl der von den verschiedensten Autoren genannten ursächlichen Momente wird nur noch deutlicher, wie sehr wir bei den zur Diskussion stehenden Krankheitsbildern hinsichtlich der Ätiologie noch im Dunkeln tappen.

Wir sind uns über die Problematik der obigen Ausführung vollständig im klaren; doch glauben wir, daß eine einheitliche Betrachtung mehr Licht auf das interessante Krankheitsbild der Osteomyeloreticulose und ihrer verwandten Krankheitsbilder wirft, auch dann, wenn sich die Hypothese der einheitlichen Genese für alle als falsch erweisen sollte. Wir möchten lediglich noch bemerken, daß Röntgenbilder des Skelettsystems sowie die Milzpunktion schon zu Beginn der Erkrankung ausgeführt werden sollten, um die Entwicklung der Osteosklerose und der extramedullären Blutbildung frühzeitig zu erfassen.

Zusammenfassung

Einleitend wird eine Definition der Osteomyeloreticulose gegeben. Es werden zwei Fälle geschildert, welche die Definition erfüllen. Beim ersten Fall besteht als Hauptbefund eine gewaltige fibröse Bindegewebshyperplasie im Mesenterium. Der zweite Fall zeigt eine besonders starke Osteomyelosklerose. In Übereinstimmung mit der Definition werden die Pathogenese dieser Erkrankung und die mit ihr in enger Beziehung stehenden Krankheitsbilder (aleukämische Myelose, osteosklerotische Anämie, Polycythämie) unter einem einheitlichen Gesichtspunkte betrachtet. Die bei Osteomyeloreticulosen auftretenden Riesenzellen sind pathologische Megakaryocyten und Osteoklasten. Sie werden vom reticulo-histiocytären System gebildet. Über die Ätiologie des Leidens ist nichts Genaues bekannt.

Summary

The term osteo-myelo-reticulosis is defined. Two cases are described which fall into this category. In the first case the main finding was tremendous fibrous hyperplasia of the connective tissue in the mesentery. The second case showed very marked osteomyelosclerosis. The pathogenesis of this entity and of those morbid states closely related to it, such as aleukaemic myeloid leukaemia, osteosclerotic anaemia and polycythaemia, are regarded in much the same light. The giant cells occurring in osteomyeloreticulosis are abnormal megakaryocytes and osteoclasts. They are formed by the reticulo-histiocytic system. Nothing definite is known about the aetiology of this disorder.

Résumé

L'auteur donne une définition de l'ostéomyéloréticulose et rapporte deux cas qui y répondent. Le premier est caractérisé par une importante hyperplasie fibreuse du tissu conjonctif du mésentère; le deuxième montre une ostéomyélosclérose excep-

tionnellement forte. En accord avec la définition, la pathogénie de l'affection et des états morbides qui lui sont étroitement liés (myélome aleucémique, anémie ostéosclérotique, polycythémie) est envisagée d'un point de vue unitaire. Les cellules géantes qui apparaissent dans l'ostéomyéloréticulose sont des mégacaryocytes pathologiques et des ostéoclastes. Elles se forment à partir du système réticulo-histocytaire. L'étiologie de la maladie demeure obscure.

Literatur

1. Begemann, H.: Freib. med. Monogr. 1, 1953. — 2. Carpenter, G. und M. D. Flory: Arch. intern. Med. 67, 489, 1941. — 3. Chevallier, P. und R. Umdenstock: Sang 16, 61, 1944. — 4. Delcourt, R.: Sang 16, 77, 1944. — 5. Downey, H. und M. Nordland: Folia haemat. (Lpz.) 62, 1, 1939. — 6. Dubinskaja, B.: Virchows Arch. 270, 192, 1928. — 7. Dubois-Ferrière, H. und R. Della Santa: Schweiz. med. Wschr. 79, 830, 1949. — 8. Emile-Weil, P., P. Chevallier und Sée: Sang 7, 773, 1933. — 9. Favre, Croizat und Guichard: Ann. Méd. 35, 143, 1932. — 10. Grieshammer: zit. Heilmeyer, L., Zbl. Path. 68, 381, 1937. — 11. Güttner, H.: Frankf. Z. Path. 55, 498, 1941. — 12. Heilmeyer, L. und H. Begemann: Hdb. inn. Med., Bd. 2; Springer, Heidelberg 1951. — 13. Hemmeler, G.: Schweiz. med. Wschr. 40, 976, 1948. — 14. Hewer, T.: J. Path. Bact. 45, 383, 1937. — 15. Hittmair, A.: Klin. Wschr. 23, 71, 1944. — 16. Lindeboom, G.: Acta med. scand. 95, 388, 1939. — 17. Mathaeus, H.: Beitr. path. Anat. 101, 1, 1938. — 18. Merskey, C.: Arch. intern. Med. 84, 277, 1949. — 19. Moeschlin, S.: Rev. méd. Suisse rom. 69, 633, 1949. — 20. Oberling, C. und Guérin: Sang 8, 892, 1934. — 21. Pinkerton, H.: Arch. Path. 7, 567, 1929. — 22. Rohr, K.: Das menschliche Knochenmark, 2. Aufl., G. Thieme, Stuttgart 1949. — 23. Rohr, K.: Helv. med. Acta 16, 232, 1949. — 24. Taylor, H. E. und R. P. Smith: Arch. Path. 31, 803, 1941. — 25. Vaughan, J.: J. Path. Bact. 48, 339, 1939. — 26. Wyatt, J. P. und S. Sommers: Blood 5, 329, 1950.